

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: 81400848.8

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **A 01 N 47/44**  
**C 11 D 3/48**  
**/(A01N47/44, 33/12)**

(22) Date de dépôt: 27.05.81

(30) Priorité: 29.05.80 FR 8011892

(43) Date de publication de la demande:  
09.12.81 Bulletin 81/49

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: Salkin, Nicolas  
36 avenue de Villepreux  
F-92420 Vaucresson(FR)

(72) Inventeur: Salkin, Nicolas  
36 avenue de Villepreux  
F-92420 Vaucresson(FR)

(74) Mandataire: Combe, André et al,  
CABINET BEAU DE LOMENIE 55 rue d'Amsterdam  
F-75008 Paris(FR)

(54) Nouvelle composition désinfectante comprenant un ammonium quaternaire et un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide.

(57) La présente invention se rapporte aux désinfectants. Une composition bactéricide et fongicide contient un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB) et un ammonium quaternaire. Elle détruit, après application pendant une minute, un inoculum à 0,0001 %, c'est-à-dire que si sa concentration est de 10<sup>7</sup> germes par ml, elle baisse à 10 germes. On ajoute éventuellement un polymère filmogène, par exemple, la polyvinylpyrrolidone, pour obtenir un film ayant une forte bactéricide pendant un temps prolongé.

Application à la désinfection des mains du personnel médical et des linges souillés par des protéines (sang, pus).

**EP 0 041 448 A1**

Nouvelle composition désinfectante comprenant un ammonium quaternaire et un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide.

La présente invention concerne une nouvelle composition désinfectante agissant très rapidement et fortement.

Dans le brevet français 2 342 074 du demandeur, on a décrit des produits désinfectants à rémanence d'action, à savoir ayant une action prolongée dans le temps, et on a fait état dans cette publication d'un procédé de dépôt d'un polymère filmogène contenant au moins un désinfectant qui confère à la pellicule formée une action bactéricide vis-à-vis des germes qui pourraient se déposer sur celle-ci et qui proviendraient de l'air ambiant ou qui seraient déposés par contact. Une des conditions mentionnées dans ce brevet est une parfaite compatibilité entre les germicides, les solvants, les polymères ou copolymères, et les autres additifs possibles. Il est toutefois essentiel que le ou les germicides fassent preuve d'une efficacité maximum en ce qui concerne la vitesse de destruction des microorganismes et que le spectre d'activité soit le plus large possible.

Selon la présente invention, on a cherché à élargir le champ d'application du brevet cité plus haut, utilisant des compositions sur des surfaces inertes telles que murs, plafonds, poignées de portes et chariots ou tables d'opération et on a voulu déposer des compositions désinfectantes sur la peau humaine, par exemple, pour désinfecter les mains des chirurgiens avant la mise de gants, les mains des infirmières et autre personnel hospitalier. On désire ainsi empêcher la contamination du personnel par les malades et les contaminations croisées entre les malades. On a voulu effectuer la désinfection pré et post-opératoire de la peau, du champ opératoire, laver les plaies, etc...

Il a donc fallu rechercher des bactéricides très puissants mais non irritants et n'ayant pas tendance à pénétrer et diffuser à travers la peau.

Un des produits qui possède ces caractéristiques (outre les sels de chlorhexidine décrits dans le brevet mentionné ci-dessus) est l'oligomère (n=4 à 7) de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide décrit dans les brevets anglais n° 702 268 et 1 167 249. Ce produit est très peu toxique (la dose létale-DL-50 est de plus de 5000 mg par kg) et la concentration d'utilisation ne provoque pas d'irritation de la peau ni des yeux. Il est connu comme étant non allergène pour la peau et il est exempt de toxicité systémique à travers l'épiderme.

Le choix des oligomères de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide semble être meilleur que celui des sels de chlorhexidine du fait de la très grande instabilité de ces derniers produits à la lumière; en présence de la plupart des tensioactifs ils ont une légère variation du pH, en présence d'hypochlorite ils sont transformés en un colorant indélébile rouge et finalement il y a possibilité de formation de chloraniline, produit considéré comme métabolisant et toxique. L'oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide n'a aucun de ces inconvénients. Son pouvoir bactéricide est très élevé et rapide. Une solution de ce produit à 20% diluée à 0,25% (soit 0,05%) détruit en 3 min, à 22°C, 99,99% d'une population microbienne, c'est-à-dire que sur un inoculum initial de  $10^9$  microorganismes par ml, il n'en reste que 0,01%, soit tout de même  $10^5$  microorganismes par ml. Les essais ont été faits entre autres sur Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli, Pseudomonas Aeruginosa, Saccharomyces. L'activité germicide est à peine diminuée par la présence de 1 ou 5% de sang, 1% de lait, 1% de peptone. Par contre, tout en étant très actif vis-à-vis des bactéries gram+ et gram-, l'oligomère de

chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB)  
n'est que très peu efficace sur les levures, les  
moisissures et les champignons. Pour obvier à cette  
lacune, il a été ajouté à la solution de OCHB une  
5 faible quantité d'un ou de plusieurs composés  
d'ammonium quaternaire.

On a découvert de manière surprenante,  
qu'en mélangeant un oligomère de chlorhydrate d'hexamé-  
thylène biguanide avec un ammonium quaternaire, on  
obtient une composition dont l'action fongicide et  
10 bactéricide est très supérieure à l'action de chacun  
des constituants. La synergie est très importante  
et la composition selon l'invention a une action  
très rapide et très forte sur la plupart des germes.

Après addition d'un mélange d'oligomère  
15 d'hexaméthylène biguanide (0,15%) et de chlorure de  
didécyl diméthyl ammonium (0,03%), la baisse de la  
population microbienne est de  $10^6$  après 1 min. de  
contact (99,9999%). La même solution appliquée sur la  
main pendant 1 min. laisse 0 survivant sur la surface  
20 de la peau (population normale  $10^6$ ). Ce résultat  
ne peut être obtenu avec aucun produit connu à ce jour,  
compte tenu des normes imposées, c'est-à-dire absence de  
toxicité, d'irritation, etc....

Ce mélange convient particulièrement bien  
25 quand il est utilisé avec un polymère filmogène, car  
le film déposé détruit rapidement tous les microorganismes  
à la surface et reste germicide pendant très  
longtemps. Les ammoniums quaternaires qui peuvent être  
utilisés selon l'invention sont par exemple, les  
30 chlorures d'alkyl diméthyl benzyl ammonium, d'alkyl  
éthyl benzyl ammonium, d'alkyl diméthyl 3,4-dichlorobenzyl  
ammonium, d'alkyl diméthyl benzyl saccharinate  
d'ammonium, d'octyl dodecyl diméthyl ammonium, de benzalkonium,  
de diisobutyl phénoxy éthoxy éthyl diméthyl benzyl  
35 ammonium. Cependant les résultats les meilleurs sont

obtenus avec le chlorure de didécyl diméthyl ammonium (CDDA) qui a en outre un très grand pouvoir mouillant, abaissant la tension superficielle à 28,1 dyne/cm.

La composition selon l'invention  
 5 contient de 0,01% à 1,5% de CDDA et de 0,1 à 4% de OCHB. C'est une solution aqueuse et /ou alcoolique.

La présente description, en regard des  
 exemples annexés à titre non limitatif, permettra de  
 mieux comprendre comment l'invention peut être mise  
 10 en pratique.

Exemple comparatif 1 a

Mesure de l'activité bactéricide de  
 l'oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide  
 (OCHB, n=4 à 7 ).

15 On utilise l'OCHB en solution dans de  
 l'eau distillée. On ajoute un inoculum d'un microorga-  
 nisme à une concentration donnée. Au bout de 3 minutes,  
 on compte les bactéries survivantes et on exprime  
 le résultat en puissance de 10.

20 On obtient le tableau I suivant :

TABLEAU I

25	Microorganisme	Concentration de OCH B %	Concentration de microorganismes par ml	
			initiale	finale
30	Staphylococcus Aureus	0,15	$10^9$	moins de $10^5$
	Escherichia Coli	0,15	$10^9$	moins de $10^5$
	Pseudomonas	0,15	$10^9$	plus de $10^6$
	Aeruginosa			
	Saccharomyces	0,15	$5.10^7$	$15.10^4$

La baisse de microorganismes est donc de  $10^4$ /ml.

Exemple comparatif 1 b

Mesure de l'activité fongicide du OCHB.

Ce produit est peu actif contre les moisissures et il est nécessaire d'en utiliser de grandes quantités. On inocule de l'extrait d'agar, on laisse à incubation pendant 4 ou 5 jours et on ajoute la concentration de OCHB qui empêche la croissance des germes. On obtient les résultats suivants.

(Tableau II)

TABLEAU II

Microorganisme	Concentration de OCHB qui inhibe la croissance (ppm)
Aspergillus Niger	400
Penicillium Notatum	1,3
Candida Albicans	250

Exemple comparatif 1 c

Mesure de l'activité bactéricide d'un ammonium quaternaire, à savoir le chlorure de didécyl diméthyl ammonium(CDDA).

On procède comme pour l'exemple 1 a et on obtient les résultats suivants (tableau III) au bout de 1 minute.

TABLEAU III

Microorganisme	Concentration de CDDA %	Concentration de microorganismes (germes par ml)	
		initiale	finale
Streptococcus	0,03	$5.10^6$	$3.10^3$
Staphylococcus	0,03	$5.10^6$	$8.10^3$
Escherichia Coli	0,03	$5.10^5$	$4.10^3$
Pseudomonas	0,03	$5.10^5$	$1.10^3$

Par conséquent on voit que la baisse en microorganismes est de  $10^3$  seulement, au bout de une minute.

#### Exemple 1.

5 Mesure de l'activité bactéricide et fongicide d'une composition selon l'invention.

On prépare la solution suivante :

OCHB ..... 0,15 %

CDDA ..... 0,03 %

10 Alcool éthylique à 90° ..... q.s.p. 100%.

On détermine l'activité bactéricide in vivo d'une telle composition.

On obtient le tableau IV qui rassemble les résultats suivants, après application de la solution  
15 pendant 1 min.

TABEAU IV

Microorganisme	Concentration de microorganismes en germes/ml	
	initiale	finale
20 Staphylococcus Aureus	$6.10^6$	0
Escherichia Coli	$5.10^6$	2
Saccharomyces	$7.10^6$	0
Germes totaux	$20.10^6$	5

25 Ainsi on a une diminution de  $10^6$  microorganismes en une minute.

On voit donc d'une part que l'action de chlorure de didécyl diméthyl ammonium et d'autre part que l'action de l'oligomère sont renforcées. L'activité  
30 de la solution selon l'invention est beaucoup plus rapide et importante.

#### Exemple 2

On prépare la solution suivante :

OCHB en solution à 20% dans l'eau ..... 0,1 à 4%

35 CDDA ..... 0,01 à 0,3 %

Alcool éthylique ou eau ou leur mélange ... q.s.p. 100%.

On utilise cette solution comme désinfectant pour le personnel des hôpitaux, les mains des chirurgiens, les surfaces diverses pouvant être contaminées, les appareils de rayons X, les instruments de chirurgie, etc...

#### Exemple 3

On prépare le mélange suivant :

OCHB à 20% en solution dans l'eau ....	20 %
CDDA .....	1,5 %
Eau déminéralisée .....	q.s.p. 100%

Cette composition, utilisée à 4% est un des plus puissants stérilisants pour les instruments de chirurgie.

#### Exemple 4

On prépare un savon chirurgical ayant la composition suivante, exemple d'alcool.

Mélange d'oxydes d'amines (laurique, myristique, stéarique) à 30% de matières actives ..... 21%

Epaississant (distéarate de polyéthylène glycol)... 0,5 à 1%

Lanoline acétylée ..... 0,5 %

OCHB en solution à 20% ..... 1 %

Alkyl diméthyl benzyl saccharinate d'ammonium.... 0,2 % en solution à 50%

Eau ..... q.s.p.100%

Le pH de cette solution est réglé entre 6 et 7.

#### Exemple 5

Le mélange suivant est préparé :

Tensio-actif amphotère "MIRANOL" .....	20 %
Diéthanolamine laurique .....	4 %
OCHB .....	1 %
CDDA .....	0,2%
Distéarate de polyéthylène glycol .....	3 à 4%
Monoéthanolamide éthoxylé (5 à 6 moles d'oxyde d'éthylène) .....	0 à 5%
Eau .....	q.s.p.100%



Exemple 6

On prépare une solution de lavage de plaies  
ou de la peau, ayant la composition ci-dessous :

OCHB en solution à 20% .....1,5 %  
"MIRANOL" Détergent amphotère .....15 %  
5 CDDA .....0,02 %  
Colorant bleu ou rose+ eau.

On mesure l'activité bactéricide de  
cette composition. On obtient les résultats suivants  
(tableau V) :

10

TABLEAU V

	Concentration initiale microorganismes/ml	Concentration après 1 min. d'application du produit (microorganismes/ml)
15	1,5.10 <sup>6</sup>	80
	2,3.10 <sup>6</sup>	90
	1,8.10 <sup>6</sup>	1,7.10 <sup>2</sup>

Exemple 7

20

On prépare une laque à rémanence d'action  
ayant la composition suivante :

OCHB à 20% ..... 1,5 %  
CDDA .....0,02 %  
Polyvinylpyrrolidone (PM 40.000). 2 %  
25 Alcool à 70° ..... q.s.p. 100%

On détermine l'activité bactéricide selon  
la méthode de Gashen. Un groupe de trois femmes et de  
trois hommes se lavent les mains avec du savon pendant  
30 une minute, puis ils se rincent celles-ci à l'eau et  
se les sèchent. Enfin, après 60 min. d'attente, on  
dénombre la flore sur chaque main. On applique la  
solution selon l'invention pendant une min. sur chaque  
main droite, la main gauche servant de référence. On  
35 obtient les résultats suivants (tableau VI) :

TABLEAU VI

Concentration initiale de microorganismes/ml	Concentration finale de microorganismes /ml
$0,55.10^6$	60
$0,98.10^6$	95
$1,8.10^6$	$1,1.10^2$

5 En outre l'activité du désinfectant reste  
apparemment aussi bonne après port du gant pendant une  
heure, puisque la population bactérienne reste au  
même niveau qu'après action du produit pendant une  
minute. La rémanence d'action est donc très bonne  
10 pour cette laque.

#### Exemple 8

La solution de laque suivanteest  
préparée :

OCHB en solution à 20 % ..... 1 à 4 %  
15 Polyvinylpyrrolidone (PM 300 000 à 40 000) 0,5 à 2%  
Ammonium quaternaire ..... 0,3 %  
Glutaraldéhyde en solution à 50 % ..... 0,5 à 2%  
Eau .....q.s.p. 100 %  
pH fixé entre 6,5 et 6,8.

20 Ce produit est utilisé pour arroser  
les surfaces contaminées (tel quel ou dilué) et il  
détruit tous les microorganismes à la surface(bactéries  
gram+ et -, levures, spores, virus) et forme un léger  
film ayant une rémanence qui permet de détruire  
25 toutes les retombées de germes environnants. Il  
est utilisé tel quel pour la stérilisation à froid  
du circuit interne d'appareil d'hemodialyse (rein  
artificiel), pour la stérilisation à froid des  
instruments et du matériel de chirurgie, de médecine  
30 et d'examen interne (endoscope...). Il détruit à

froid tous les microorganismes, bactéries +, virus, spores, champignons. La présence de polymère polyvinyle pyrrolidone permet de garder en suspension les souillures et empêche leur redéposition.

REVENDEICATIONS

1. Nouvelle composition bactéricide et fongicide, caractérisée en ce qu'elle comprend un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB) et un ammonium quaternaire.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la population d'un inoculum, après application pendant environ une minute de ladite composition, est détruite à 0,0001 %.
- 10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'ammonium quaternaire est choisi dans le groupe formé par le chlorure d'alkyl diméthyl benzyl ammonium, le chlorure d'alkyl benzyl éthyl ammonium, le chlorure d'alkyl diméthyl 3,4 dichlorobenzyl ammonium, le chlorure d'alkyl diméthyl benzyl saccharinate d'ammonium, le chlorure d'octyl 15 dodécyl diméthyl ammonium, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de diisobutyl phénoxy éthoxy éthyl diméthyl benzyl ammonium, le chlorure de didécyl diméthyl ammonium (CDDA).
- 20 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 1,5% de CDDA et de 0,1 à 4% de OCHB.
- 25 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une solution alcoolique.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une solution aqueuse.
- 30 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un polymère filmogène.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le polymère filmogène est la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire compris entre 35 300 000 et 40 000.

9.                    Application de la composition selon  
1'une quelconque des revendications précédentes à la  
désinfection des mains du personnel médical et à la  
désinfection des surfaces et des instruments.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0041448

Numéro de la demande

EP 81 40 0848

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	FR - A - 2 404 067 (EXTERMA GERM)  * page 4, lignes 14-22; pages 7,8; revendications 7-11,13,21 *  --	1-9	A 01 N 47/44 C 11 D 3/48 /
X	FR - A - 2 344 295 (HENKEL)  * page 2, ligne 26; page 3, lignes 30-35; page 5, exemple D *  --	1-9	
X	FR - A - 2 390 100 (KEMANOBEL)  * page 1, lignes 12-17; page 3, lignes 1-30; page 4, lignes 18-22; page 10, revendications 1,2 *  -----	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.3)  A 01 N 47/44 A 01 N 33/12 C 11 D 3/48
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons
			&: membre de la même famille, document correspondant
X Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 09 septembre 1981	Examineur PELTRE